Greifswald 72
Lane Medical Library

Über den Verlauf der Leukozytose bei akuter Appendicitis.

(Zugleich ein Beitrag zur Theorie der Antikörperbildung nach Sahli.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Greifswald

vorgelegt von

Edward Baron Maydell

aus Waldhof (Livland).

Greifswald

Buchdruckerei Hans Adler, Inh.: E. Panzig & Co.

1928.

Eingereicht im Juli 1928.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Greifswald.

Dekan: Prof. Dr. Meisner
Referent: Privatdozent Dr. med. A. Buzello
Correferent: Geheimrat Prof. Dr. Pels-Leusden.

Eines der wichtigsten Hilfsmittel zur Sicherung der Diagnose bei entzündlichen und infektiösen Erkrankungen ist die Leukocytenzählung. Die Zahl der Leukozyten ist großen Schwankungen unterworfen; schon beim gesunden Menschen unterliegt sie sowohl während des Hungerns wie auch bei verschiedenartiger Ernährung und Bewegung, unabhängig von der Tageszeit und der Körperlage stetem Wechsel. Während weniger Minuten können bei gleichen Personen Schwankungen der Leukocytenzahl nach oben und nach unten vorkommen (von 1200—29 000 mm^3 *Liebenstein).* Diese Leukocytose kann hervorgerufen werden durch Hunger, Ermüdung usw. und braucht noch nicht der Ausdruck einer Eiterung im Körper zu sein. Mithin ist diese Leukozytose nicht als Immunitätserscheinung zu werten, sondern kann als physiologische Leukozytose bezeichnet werden.

Eine weitere Art der physiologischen Beeinflussung des Leukozytengehaltes im Blut zeigt sich in der sog. „Verdauungsleukozytose". Die Ansichten über eine physiologische Verdauungsleukozytose sind geteilt. Einige Autoren (*Kobryner, Michailow)* sind der Meinung, daß es eine Verdauungsleukozytose nicht gibt, oder daß diese doch zum mindesten durch die starken Schwankungen der Leukozytenwerte verdeckt werden muß. Selbst im Zentralorgan des Kreislaufs — im Herzen — sind die Leukozytenwerte verschieden. *Kmietowicz* fand, daß physiologischerweise die Leukozytenzahl im rechten Herzen höher ist als im linken, wobei er annimmt, daß die Leukozyten in der Lunge vernichtet werden.

Diese normaler Weise vorkommenden Veränderungen der Leukozytenwerte lassen eine Gesetzmäßigkeit nicht erkennen. Das Verhalten der Leukozytenwerte bei entzündlichen und infektiösen Erkrankungen weist dagegen ein so charakteristisches Bild auf, daß es klinisch schon lange als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel gewertet wird, besonders bei Infektionen der Bauchhöhle.

Über die feineren Vorgänge, die sich bei der Leukozytose an den Blutbildungsstätten, im Kreislauf und unmittelbar am Ort der Infektion abspielen, sind wir noch nicht genügend unterrichtet, wenngleich zahlreiche Versuche zur Klärung dieser Vorgänge beigetragen haben. Es steht noch nicht fest, ob die vermehrten weißen Blutkörperchen aus der Gesamtheit der Körperzellen oder aus dem Blutserum oder im wesentlichen aus den blutbildenden Organen (Knochenmark, Leber, Milz) gebildet werden.

Es erscheint auch möglich, daß der Anstoß oder Anreiz zur Bildung von vermehrten weißen Blutkörperchen im Blut vom Nervensystem ausgeht. Es steht fest, daß durch Nervenreizungen Veränderungen der Leukozytenwerte hervorgerufen werden können. *Filinski* hat beim Hunde den Vagus und den Sympathikus von der Brusthöhle aus elektrisch gereizt und dabei eine Leukopenie an den Ohrgefäßen und eine Leukozytose an den Mesenterialgefäßen festgestellt. Wird also der Vagus gereizt, so entsteht eine Leukopenie in den Gefäßen der Peripherie und eine Leukozytose in denen des Mesenteriums. Bei Reizung des Splanchnicus trat die umgekehrte Wirkung auf. Dabei war bemerkenswert, daß die Erscheinungen sehr schnell auftraten und abklangen. Dieselben Vorgänge beobachtete *Filinski* bei Chloroform- und Äthernarkose, Morphiumgabe und Durchtrennung des Rückenmarks. Die Reizungsdauer war dabei nicht von Bedeutung. *Filinski* nimmt auf Grund dieser Ergebnisse an, daß den Rezeptivorganen des vegetativen Nervensystems eine wichtige Rolle in der Verteilung der Leukozyten zukommt. Der Blutdruck hat keinen Einfluß auf die Leukozytenzahl, diese sei vielmehr gebunden an die Verteilung zwischen inneren Organen und Peripherie. Es wäre nicht ausgeschlossen, daß die in den Zellen unter vegetativen Reizen eintretenden chemischen Prozesse einen anziehenden oder abstoßenden Einfluß auf die Leukozyten ausüben (positive und negative Chemotaxis).

Zu ähnlichen Schlußfolgerungen gelangte *F. Müller* auf Grund seiner Versuchsergebnisse. Er beobachtete Leukozytenstürze und besonders Abnahme der Neutrophilen nach intrakutanen Injektionen von artfremdem Eiweiß. Ein von der

Haut ausgehender Reiz (Intrakutanreaktion) verursacht physiologischerweise eine reflektorische Verteilungsänderung der Leukozyten im Blut (und zwa eine periphere Senkung) auf dem Wege des autonomen Nervensystems. Eine Blockade der Splanchnicusgefäße durch Adrenalin machte den Reflex wirkungslos, ebenso Lähmung des Vagus durch Atropin. Nach *Müller* sind die spontanen Leukozytenschwankungen im peripheren Gefäßsystem der Ausdruck wechselnder Innervierungsimpulse von seiten des autonomen Nervensystems. Experimentell erzeugte akute Leukocytenschwankungen in der Peripherie entstehen durch Kontraktion der Capillaren und Erweiterung der Splanchnicusgefäße, in denen sich die Leuzyten ansammeln. Plötzliche Leukozytenverminderung beruht auf sympathischer Reizung, Leukozytenansammlungen auf parasympathischer Beeinflussung. Nach Insolingaben trat eine Leukopenie in den Lebergefäßen und eine Leukozytose in der Peripherie auf. Die Leukozytenzahl ist also gewissermaßen ein Indikator der momentanen Gefäßinnervation. Nicht nur die Zahl, sondern auch die Arten der Leukozyten werden vom vegetativen Nervensystem beeinflußt.

Kin-Li-Pin entfernte bei Versuchstieren die sympathischen Geflechte von der Arteria hepatica und der Vena portae. Hierbei fiel bei *2* Hunden unmittelbar nach vollzogenem Eingriff der Blutdruck um 1,5 mm Hg. und die Zahl der Leukozyten sank von 10300 auf 6500.

Nach Injektion von Proteinkörpern (Milch, Caseosan) beobachtete *Glaser* in einer Reihe von Fällen, daß Leukopenie auftrat, die er als Folge einer Steigerung des Vagustonus ansieht.

Shaw kommt auf Grund seiner Untersuchungen zum Ergebnis, daß die Verteilung der Leukozyten in der Peripherie beim Menschen vom Vasomotorentonus der Capillaren abhängig ist. In den Arterien ist der Leukozytengehalt jedoch nicht abhängig vom Tonus. Bei Gefäßverengerung sammeln sich die Leukozyten in der Peripherie an und sind auch auf beide Körperhälften ungleich verteilt. Tritt Gefäßerweiterung ein, so kommt es bald zu einem Abfall der Leukozyten und zu gleichmäßiger Verteilung derselben im Körper.

Jolly hat weiße Ratten in einen Heizkasten gesetzt. Nach einer halben Stunde war unter dem Einfluß der Wärme eine deutliche Leukopenie nachweisbar. Nach Herausnahme der Ratten aus dem Kasten nahm die Zahl der Leukocyten wieder zu. *Jolly* kommt zu der Schlußfolgerung, daß es sich bei diesen Versuchen um vasomotorische Einflüsse handeln müsse.

Bei vorstehenden Arbeiten sind vorwiegend die Veränderungen des Leukozytengehaltes bei direkter Reizung des Nervensystems untersucht worden, und es ergibt sich dabei, daß das Nervensystem die Funktion des leukopoetischen Systems wahrscheinlich direkt beeinflußt.

Es sind jedoch eine Reihe weiterer Versuche gemacht worden, bei denen es gelungen ist, ohne einen direkten Reiz auf das Nervensystem Veränderungen im Leukozytengehalt des Blutes hervorzurufen.

So hat *Dümer* durch Injektion von 2—3 mg Phlorrizin bereits nach 15 Minuten eine Leukopenie feststellen können. (Abnahme der Leukozyten von 9400 auf 6000). Eine Gesetzmäßigkeit zwischen der Dosis und der Leukozytenabnahme konnte indessen nicht gefunden werden.

In anderer Weise ist *Kastumer* bei seinen Versuchen vorgegangen. Er hat Aufschwemmungen von chinesischer Tusche in das strömende Blut von Kaninchen eingespritzt. Kurze Zeit danach trat eine Leukopenie auf, dann stiegen die Leukozyten rasch an. Der Höhepunkt des Anstieges wurde 3 Stunden nach der Applikation der Tusche erreicht, erst nach 12—24 Stunden war die Leukozytenzahl zur Norm zurückgekehrt.

Bisher handelte es sich um rein experimentell erzeugte Leukozytenschwankungen. Es sind jedoch auch klinisch Veränderungen des Leukozytengehaltes im Blut — insbesondere Leukozytosen — beschrieben und beobachtet worden, ohne daß eine entzündliche oder infektiöse Erkrankung vorgelegen hätte.

So beobachtete *Musser*, daß nach schweren Blutverlusten die Leukozyten auf das Doppelte anstiegen. Erst nach 8—20 Tagen wurden wieder normale Werte erreicht. *Musser* nimmt an, daß hier eine Retention weißer Blutzellen im Blutstrom

und ein Austreten aus dem Knochenmark infolge eines noch unbekannten Reizes die Ursache sei. *Dold* bestätigt das Auftreten einer Leukozytose nach Blutverlusten. Er ist der Meinung, daß die leukozytäre Reaktion in der Hauptsache nicht auf einer Verlustleukozytose, sondern auf einer Resorptionsleukozytose beruht.

Stahl hat Beobachtungen an einer Reihe in lokaler Anästhesie Operierten (Bassini) gemacht. Er hält es für ausgeschlossen, daß die Lokalanästhesie mit eine Ursache der postoperativen Leukozytose sei. Er sah nach Einspritzung kleiner Blutmengen in die Bauchhöhle ebenfalls Leukozytosen auftreten und kommt zu dem Schluß, daß es sich wohl um eine parenterale Eiweißwirknug handeln dürfte, für die jede Operationswunde Gelegenheit schafft. — Auch *Hoßli* konnte durch Bluteinspritzungen in die Bauchhöhle eine Leukozytose erzeugen.

Kmietowicz hat das Verhalten der Leukozyten während Shokwirkungen beobachtet und festgestellt, daß dabei die Leukozyten in der Lunge zurückgehalten werden. Während des Shoks vermindert sich die Leukozytenzahl im linken Herzen gegenüber dem rechten Herzen. Nach einer Viertelstunde werden die Leukocyten aus der Lunge befreit und es besteht dann eine Leukozytose im linken Herzen.

Auch bei schweren Verletzungen können, ohne daß eine Entzündung vorliegt, Leukozytosen auftreten *(Petzetakis)*.

Ins Gebiet der entzündlichen Erkrankungen hinein spielt bereits die Frage, wie weit an der postoperativen Leukozytose die Einflüsse der Narkose ausschlaggebend sind. Hier sind die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen und die Ansichten geteilt.

Martynow hat an einer Reihe von Patienten, die teils in Äther-, teils in Chloroformnarkose operiert wurden, Leukozyten gezählt. Er glaubt dabei feststellen zu können, daß die Narkose, besonders das Choroform, stärker auf die Blutveränderungen einwirken als das Operationstrauma. *Unger* hingegen kam nach einer Reihe von ähnlichen Zählungen zu dem Resultat, daß besonders der Äther eine starke Steigerung der Leukozyten bewirkt, Chloroform dagegen nicht.

Wenden wir uns nun dem Verhalten der Leukozyten bei infektiösen und entzündlichen Erkrankungen zu. Fast ausnahmslos zeigen in diesen Fällen die Leukozytenzahlen charakteristische Veränderungen. Der Reiz, welcher hier das leukopoetische System beeinflußt, ist wahrscheinlich in der Toxinwirkung zu suchen. Auch diese Annahme ist durch verschiedene Versuche und Erfahrungen belegt.

Gay injizierte mit Typhusbazillen vorbehandelten Kaninchen Typhusbazillen. Zunächst trat eine Leukopenie auf, dann eine Leukozytose. Letztere erreichte nach 12 Stunden Werte bis 150 000.

Diese Erscheinung ist uns durchaus geläufig bei der passiven Immunisierung durch Vaccine und bakterielle Impfstoffe. Je höher die Leukozytose nach parenteraler Zufuhr von immunisierendem Antigen, desto besser die Aussichten für die erreichte Immunisierung (Friedberger und Moreschi).

Federmann beobachtete, daß bei starker Infektion eine Verminderung der Leukozyten eintrat und führt diese Tatsache darauf zurück, daß die Toxine eine Reizwirkung auf das leukopoetische System haben. Wahrscheinlich handelte es sich dabei um eine Ermüdungserscheinung des leukopoetischen Apparats zugleich als Ausdruck des allgemeinen Versagens der Abwehrkräfte, wie wir es bei schweren Sepsisfällen usw. gewöhnt sind.

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangte *Heiß* bei Untersuchungen über Peritonitiden. Er stellte bei akuter Peritonitis gleichfalls eine Leukopenie fest, die er auf ein Versagen des leukopoetischen Systems durch Toxinreiz zurückführt.

Nach *Sonnenburg* hängt die Vermehrung der Leukozyten erstens von der Virulenz der Infektionserreger ab, zweitens von der individuellen Reaktion darauf und drittens von den örtlichen Verhältnissen der Infektion ab. Niedere Leukozytenzahl bei ernsten klinischen Symptomen, desgleichen extraorbitante Vermehrung (bis 100 000) sind Zeichen einer ernsten Erkrankung. Mäßige Leukozytosen werden auch durch ganz aseptische Operationen, durch Chloroform, ja sogar durch die Vorbereitungen zur Operation hervorgerufen. Die Leukozytose gibt Aufschluß über den Grad der Virulenz, der Infek-

tion und Toxizität einer Entzündung, ganz besonders bei infektiösen Prozessen innerhalb der Bauchhöhle, sowie im weiteren Verlauf über deren Zu- und Abnahme und die Widerstandsfähigkeit des Organismus.

Allerdings gibt es hiervon Ausnahmen, da ganz schwere septische Prozesse und Allgemeininfektionen oft mit normalen, sogar subnormalen Leukozytenzahlen einhergehen, auch kann eine Leukozytose bei abgekapselten Prozessen vollkommen fehlen (Kühn).

Die Leukozytose ist demnach eine Begleiterscheinung der Abwehrvorgänge oder Antikörperbildung im Organismus und hängt mit diesen eng zusammen.

Friedberger und *Oshikawa* haben sich in einer Arbeit mit der Erscheinung der Antikörperbildung befaßt (Oshikawa und Friedberger: Beziehungen zwischen Antigen und Antikörperbildung (Der Einfluß des parenteralen Antigendepots auf die Antikörperbildung) Ztschr. für Immunitätsforschung, 1922, Bd. 33, S. 307). Sie sei in Kürze hier wiedergegeben.

Oshikawa führt zunächst die Theorien der Antikörperbildung von Pfeiffer und Sahli an. Pfeiffer, der die älteste Theorie über das Wesen der Antikörperbildung aufgestellt hat, bezeichnet diese als „eine spezifische Sekretion auf einen spezifischen Reiz" und läßt dabei offen, wo die Bildung der Antikörper erfolgt. Er nimmt wahrscheinlich an, daß die Körperzellen in ihrer Gesamtheit die vermehrten Leukozyten wie ein physiologisches Sekret auf einen spezifischen Reiz hin vermehrt sezernieren. Eine weitere Theorie über die Bildung von Antikörpern im Organismus ist die von *Sahli*. Er nimmt an, daß bei jedem gesunden Menschen eine bestimmte Anzahl der verschiedensten präformierten Antikörper vorhanden ist Bei Zufuhr eines spezifischen Antigens in den Kreislauf werden nach Sahli zunächst die zum Antigen spezifisch passenden präformierten Antikörper abgesättigt. Danach tritt nach einem alten immunologischen Gesetz, wonach alle Immunkörper im Organismus nachproduziert und überproduziert werden, eine starke Vermehrung und Überproduktion der verschwundenen spezifischen Antikörper im Blut ein.

Auf dieser Erscheinung beruht letzten Endes die Möglichkeit einer passiven Immunisierung, indem durch systematische Zufuhr einer kleinsten Menge eines spezifischen Antigens (z. B. Typhusantigen) eine planmäßige enorme Steigerung eines spezifischen Antikörpers erzeugt wird.

Sahli nimmt an, daß der Ort des Verbrauches der normalen präformierten Antikörper das Blut ist, daß jedes Antigen seinen Antikörper präformiert im Blut findet, und daß dieser Verbrauch nicht im Zellprotoplasma vor sich geht.

Wenn die Theorie von *Pfeiffer* richtig ist, dann müßte die Vermehrung der Antikörper auch dann eintreten, wenn das Antigen nicht genügend Zeit hat, sämtliche praeformierte Antikörper abzusättigen. Wenn die Theorie von *Sahli* richtig ist, so müßte auch bei länger dauernder Einwirkung des Antigens eine beträchtlich höhere Antikörperbildung die Folge sein, es müßte eine fortlaufende Absättigung und Nachproduktion stattfinden. Hier müßte also das Antigen ins Blut gelangen. *Pfeiffer* aber läßt die Möglichkeit offen, daß das Antigen auch ohne ins Blut zu gelangen, indirekt (über das Nervensystem) als Reiz wirken und die Antikörperbildung veranlassen kann. Nach *Sahli* ist der Reiz zur Antikörperbildung das Sinken der normalen präformierten Antikörper, welches eine Nachsekretion und Übersekretion hervorruft.

Oshikawa und *Friedberger* stellten nun Versuche an, um zu beobachten, wie sich nach parenteraler Zufuhr eines Antigens die Antikörperbildung verhält, wenn das gesamte Antigendepot alsbald wieder beseitigt wird.

Entspricht die Antikörperbildung der Auffassung von *Sahli*, dann müßte das längere Verweilen des Antigendepots im Organismus die Antikörperbildung wesentlich steigern, da die regenerative Antikörperproduktion nach Aufbrauch des physiologischen Gehaltes der Antikörper im Blut stark zunehmen muß.

Hat jedoch Pfeiffer mit seiner weitere Grenzen offenlassenden Theorie Recht, so könnte nach Auslösung des spezifischen Reizes auch nach Entfernung des lokalen Antigendepots die „spezifische Sekretion“ weitergehen.

Die von *Oshikawa* und *Friedberger* vorgenommenen Versuche verliefen in folgender Weise:

Das Antigen (abgetötete X_{19} Bazillen) wurde in die Spitze eines Kaninchenohres gespritzt und das Ohr — in verschiedenen Zeitabständen von der Injektion an gerechnet — abgetrennt.

Es kam nun darauf an, nachzuweisen, wie groß die Zeitabschnitte von der Injektion bis zur Amputation gewählt werden mußten, um gerade noch Antikörperbildung hervorzurufen, vor allem aber auch, wie die Antikörperkurve nach der Entfernung des Antigendepots im Vergleich zur Kontrolle verlief.

Es zeigte sich nun, daß bereits bei der Entfernung des Antigendepots nach 10 Minuten trotz Injektion einer sehr kleinen Menge von Antigen und trotz intrakutaner Applikation unter sorgfältiger Vermeidung größerer Gefäße die Antikörperbildung mindestens in gleicher Intensität erfolgte und die Antikörper gleich lange im Serum blieben, als wenn das Antigen nicht entfernt war. Nimmt man nun an, daß in der kurzen Zeit von den minimalen Antigendosen die Antikörperbildung ausgelöst wird, so kommt man zum Ergebnis, daß hier nur infinitesimale Mengen wirksam sind, oder aber, daß im Antigen das eigentlich wirksame Prinzip außerordentlich schnell resorbiert ist.

Ist nun die Antikörperbildung lediglich durch die in die Blutbahn und an die Antikörperproduktionsstätten gelangten Antigenmengen bedingt, dann bereitet die Tatsache Schwierigkeiten, daß das längere Verweilen des Depots nicht beträchtlich höhere Antikörperbildung zur Folge hat. Die Anwesenheit des Depots scheint also die Antikörperbildung ungünstig zu beeinflussen.

Eine andere Erklärung aber wäre die, daß das Antigen nur als „Reiz" wirkt und daß nach seiner Entfernung die Sekretion der Antikörper andauert.

Soweit die Arbeit von *Friedberger* und *Oshikawa*.

Wie nun schon früher erwähnt, ist das Auftreten von Leukozytosen bei entzündlichen Prozessen und Infektionskrankheiten als Vorgang aufzufassen, der mit den Abwehrvor-

gängen im Körper in engem Zusammenhang steht. Wir hatten gesehen, daß den Schwankungen im Leukozytengehalt des Blutes eine wichtige diagnostische und prognostische Bedeutung zukommt. Die Leukozytose kann als Gradmesser der Schwere der Infektion gelten.

Derselbe Toxinreiz, der die Veränderungen der Leukozytenwerte hervorruft, gibt auch den Anstoß zur Antikörperbildung.

Es liegt daher nahe, die in der Arbeit von *Oshikawa* und *Friedberger* zum Ausdruck gebrachten Überlegungen und Gedankengänge auf die Vorgänge bei den Schwankungen im Leukozytengehalt des Blutes anwenden. Es wäre also zu untersuchen, wie sich die Leukozytenwerte verhalten, wenn das Antigendepot nur kurze Zeit im Organismus verweilt und bald wieder entfernt wird.

Andererseits ist es klinisch von einem gewissen Interesse festzustellen, wie lange die Antipörperbildung im Organismus trotz Entfernung des Antigens anhält, also die Immunitätsreaktion des Organismus auf eine stattgefundene Infektion, selbst wenn dieselbe unschädlich geworden ist, anhält.

Die Möglichkeit zu diesen Untersuchungen ist uns in der akuten Appendicitis gegeben. Hier ist der entzündete Wurmfortsatz das Antigendepot, welches operativ vollständig entfernt werden kann.

Es müßte nun die Leukozytose, wenn sie durch direkte Einwirkung des Antigens hervorgerufen wäre, unmittelbar nach Entfernung des Antigens rasch abklingen. Wenn das Antigen jedoch in der Hauptsache als „Reiz" wirkt, dann müßte andererseits die Leukozytose trotz Entfernung des Antigenz (entzündeter Wurmfortsatz) noch längere Zeit andauern.

Es sind nun in der chirurgischen Klinik zu Greifswald in 40 Fällen von Appendicitis die Leukozyten gezählt worden. Es wurde dazu das Blut dem Ohrläppchen der Patienten entnommen, in vorschriftsmäßiger Weise mit der Pipette aufgesaugt und in der Thoma-Zeiß'schen Zählkammer gezählt. Die Untersuchungen wurden ferner nach Möglichkeit am liegenden Patienten durchgeführt. Die Zählung wurde regel-

mäßig vor der Operation gemacht, dann soweit es möglich war, 2, 4, 6, 8, usw. Stunden nach der Operation und nach einigen Tagen.

Zu Beginn der Zählungen wurden diese in Zwischenräumen von einigen Stunden unternommen. Da bei den ersten 12 Zählungen die Leukozyten bei einer einzigen innerhalb von 15, bei den übrigen erst nach 20 und mehr Stunden zur Norm zurückkehrten, wurden die weiteren Zählungen von Tag zu Tag ausgeführt.

Das Ergebnis der Untersuchungen ist aus der beigefügten Tabelle ersichtlich. Die ersten zwölf Fälle wurden hinsichtlich ihres Leukozytenverlaufs in Kurven wiedergegeben.

Wenn wir die gewonnenen Resultate, wie sie aus der Tabelle ersichtlich sind, kritisch bewerten, so kann man im allgemeinen sagen, daß bei der akuten Appendicitis, wenn sie im Beginnstadium operiert wird und vor der Operation eine mäßige Leukozytose hat, der Abfall der Leukozyten keineswegs sturzartig in wenigen Stunden nach Entfernung des entzündeten Wurmfortsatzes erfolgt. Es ließ sich in keinem Fall ein solcher Leukozytensturz unmittelbar im Anschluß an die Appendektomie feststellen, vielmehr blieben in der größten Mehrzahl der Fälle die Leukozyten auch trotz der Appendektomie noch mehrere Tage erhöht. Durchschnittlich erfolgte der Abfall der Leukozyten zur Norm erst im Laufe der nächsten Tage (in ca. 8—10 Tagen). Genaueres ist aus der Tabelle ersichtlich. Je höher die Leukozyten vor der Operation waren, und je ausgesprochener der Befund am entzündeten Wurmfortsatz bei der Operation war, desto länger blieben die Leukozyten auch nach Entfernung des Wurmfortsatzes hoch, und desto längere Zeit verstrich nach Entfernung des Wurmfortsatzes bis zum normalen Leukozytenabfall.

Andererseits enthält die Tabelle auch solche Fälle, in denen die Leukozyten trotz Entfernung des entzündeten Wurmfortsatzes 10 Tage und darüber hinaus erhöht blieben. Diese Fälle betrafen besonders schwere Wurmforsatzentzündungen, die kompliziert waren durch Gangrän der Schleimhaut, appendicitischen Abszeß, übergreifende Entzündung aufs benachbarte Peritoneum usw.

Es waren das ferner solche Fälle, bei denen ein primärer Verschluß der Bauchhöhle wegen der Schwere des klinischen Befundes meist nicht möglich war. Diese Fälle scheiden naturgemäß bei der Beurteilung der vorher erörterten Frage aus. Bei ihnen konnte natürlich das Antigendepot nicht restlos entfernt werden, während die Entzündung schon auf die Wand des Coecums und auf das benachbarte Peritoneum übergegriffen hatte.

Betrachten wir aber diejenigen Fälle von akuter Appendicitis mit Entzündungserscheinungen, die auf den Wurmfortsatz beschränkt waren, die vor der Operation eine mäßige Leukozytose im Blut hatten, bei denen der entzündete Wurm operativ entfernt werden konnte und danach die Bauchhöhle sofort wieder geschlossen wurde, bei denen man also mit vollständiger Entfernung des Antigendepots aus dem Organismus rechnen mußte, so finden wir auch bei solchen Fällen regelmäßig noch eine länger andauernde Leukozytose bis etwa zum 6.—8. Tage nach der Operation. Nur in wenigen Fällen erfolgte der Leukozytenabsturz rascher.

Diese Untersuchungen zeigen uns erstens, daß die durch Entzündungen innerhalb der Bauchhöhle ausgelöste Leukozytose trotz Abklingens oder Entfernung des Entzündungsherdes noch längere Zeit anhält, also als Immunitätserscheinung gleichzusetzen ist der Bildung von Antikörpern durch Zufuhr eines artfremden Antigens. Genau wie in den Versuchen von Friedberger und Oshikawa finden wir niemals einen sofortigen Abfall der Leukozyten nach Entfernung des Antigens, sondern im Gegenteil, die Abwehrreaktion des Organismus bleibt trotz Entfernung des Antigens bestehen und wirkt sich noch mehrere Tage aus.

Wir können somit unsere klinischen Untersuchungen bei der akuten Appendicitis durchaus in Parallele setzen mit den Versuchen von Friedberger und Oshikawa.

Andererseits sprechen unsere Untersuchungen keineswegs gegen die Theorie der Antikörperbildung von Sahli, denn nach Entfernung des entzündeten Wurmfortsatzes und damit auch des Antigendepots aus dem Organismus ist eine weitere Absättigung von präformierten Antikörpern im Blut des Kran-

ken unterbunden, und es kann theoretisch eine weitere Steigerung der Leukozyten nach Entfernung der entzündeten Appendix nicht mehr eintreten.

In der Tat finden wir bei unsern Fällen bei akuter Appendicitis nur wenige Stunden nach der Operation noch eine weitere Erhöhung der Leukozyten, die natürlich bedingt sein kann durch Operationsshok, Narkose usw.; aber schon nach 4—6 Stunden post operationem setzt ein langsamer, aber stetiger Abfall der Leukozyten ein, der sich allerdings über mehrere Tage erstreckt.

Eine auffallende und tagelang andauernde Steigerung der Leukozyten trotz Entfernung des Antigendepots haben wir niemals gefunden.

Somit sprechen die Untersuchungen keineswegs gegen die Theorie von Sahli. Man könnte eher aus den Untersuchungen über den Verlauf der Lerkozytose bei der akuten Appendicitis gewisse Gegensätze gegen die Pfeiffer'sche Theorie der Antikörperbildung finden. Wenn die Leukozytose ausschließlich durch einen Nervenreiz hervorgerufen würde, so müßte man erwarten, daß wenigstens in einer Reihe von Fällen bei sehr starkem stattgefundenem Reiz (sehr hochgradige, auf den Wurmfortsatz beschränkte Entzündung) auch nach Entfernung des Antigens eine beträchtliche Steigerung der Leukozytose nachweisbar wäre, die über das Maß der physiologischen Operations- und Narkosenleukozytose hinausgingen. Das ist aber kein einziges Mal der Fall gewesen, nur dann, wenn es sich um einen Abszeß oder lokale Peritonitis handelte, also das Antigen nicht restlos aus dem Organismus entfernt werden konnte.

Somit sprechen unsere Untersuchungen mehr zugunsten der Sahlischen Theorie, daß nämlich die Antikörperbildung ausgelöst wird durch die Absättigung der präformierten Antikörper im Blut, und daß die Produktion der Antikörper aufhört, sobald diese Absättigung nicht mehr stattfinden kann, das Antigen aus dem Organismus entfernt ist.

Zusammenfassung.

1. An Hand von klinischen Untersuchungen über den Verlauf der Leukozytose bei der akuten Appendicitis sollte geprüft werden, welche Theorie der Antikörperbildung die größte Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Es stehen sich gegenüber die Theorien von Pfeiffer, die die Antikörperbildung im wesentlichen auf einen Nervenreiz zurückführt und die Theorie von Sahli, die die Antikörperbildung zurückführt auf eine Nach- und Übersekretion, welche ausgelöst wird durch Absättigung spezifischer präformierter Antikörper.

Die angestellten klinischen Untersuchungen sprachen mehr zu Gunsten der letzteren Theorie.

2. Bei unkomplizierten Fällen von akuter Appendicitis, die im Beginnstadium operiert wurden und bei denen die Entzündungserscheinungen auf den Wurmfortsatz beschränkt waren, trat wenige Stunden nach der Operation ein langsamer Abfall der Leukozyten im Blut ein, der sich etwa über 6—8 Tage erstreckte, niemals eine bedeutende Erhöhung der Leukozyten nach der Operation.

3. Wenn bei den oben erwähnten Fällen von akuter Appendicitis die Leukozyten noch nach der Operation anstiegen, so hielt sich dieser Anstieg innerhalb der Grenzen der physiologischen Operations- und Narkoseleukozytose und war in spätestens 6 Stunden abgeklungen.

4. Nur bei solchen Fällen von akuter Appendicitis, bei denen schon bei der Operation im Beginnstadium die Entzündung über den Wurmfortsatz hinausging und zur lokalen Peritonitis, zum Abszeß, zur Phlegmone der Coecalwand usw. geführt hatte, blieben die Leukozyten auch trotz Entfernung des entzündeten Wurmfortsatzes hoch, in mehreren Fällen über 10 Tage hinaus.

Auch in diesen Fällen konnte niemals eine beträchtliche Steigerung der Leukozyten nach Entfernung des Wurmfortsatzes festgestellt werden, immer handelte es sich um einen langsamen und allmählichen Abfall, der allerdings in solchen Fällen, in denen die vollständige Entfernung des Entzündungsprozesses nicht gelang, wesentlich länger, ja über 10 Tage hinaus dauerte.

Literatur.

Coste: Über das Verhalten der Leukozyten bei Appendicitis. (Münch. med. Wochenschr., 1902, Nr. 49). Ref. Zt. f. Chir. 1903. S. 360.

Dold, Hermann: (Schanghai): Die Leukozytenreaktion nach inneren Blutungen (Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 48). Ref. Zt. f. Chir. 1917, S. 437.

Dümer und *Berkowitz:* Blutuntersuchungen bei Phlorrizin. (4. Med. Univ. Klin. Krankenhaus Moabit, Berlin.) Dt. med. Wochenschr. Jahrg. 49, Nr. 33, S. 1075—77. 1923. Ref.: Zt. f. d. ges. innere Medizin, 1924, S. 323.

Federmann: (Charlottenburg): Versammlung der Gesellschaft für Chirurgie, Berlin 1922, 19.—22. April Ref.: Zt, f. Chir. 1922, S. 866.

Filinski, W.: Recherches expérimentales sur les variationes leucocytaires sons l'influence de l'exitation du nerf vague et du nerf sympathique. (Inst. de physiol. univ. Varsovie). Cpt. rend. des céances de la soc. de biol. Bd. 91, Nr. 30, S. 668—70, 1924). Ref.: Zentralbl. f. d. ges. Med. 1926.

Filinski, W.: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Leukozyten bei Vagus und Sympatikusreizung. Med. doswiadczal na i spoleccma Bd. III, Heft 1—2, S. 45—54. 1924. (polnisch). Ref.: Zentralbl. f. d. ges. innere Med. 1925. S. 477.

Friedberger und *Moraschi:* Vergleichende Untersuchungen über die aktive Immunisierung von Kaninchen gegen Cholera und Typhus. Zentralbl. f. Bakt. 1905, Bd. 39, S. 453.

Friedberger und *Oshikawa:* Beziehungen zwischen Antigen und Antikörperbildung (Der Einfluß des parenteralen Antigendepots auf die Antikörperbildung). Ztschr. f. Immunitätsforschung, 1922, Bd. 33, S. 307.

Gay: Frederic: And Edith I. Claypoll: A further note on spezific hyperleucocitosis in immunicid animale (eine weitere Mitteilung über spezifische Leukozytosen bei Immuntieren) (Haerst laborat. of pathol. a. bacte icl. univ. California) Procet. of the soc. f. exper. Biol. a med. Bd. II, Nr. 1 S. 47—48, 1913. Ref.: Zentralbl. f. d. ges. innere Medizin, 1914, S. 338.

Heiß, Erlangen: (Vereinigung bayerischer Chirurgen, 7. Tagung, 1. 8. 1922). Die Bedeutung des leukozytären Blutbildes für die Diagnose und Prognose der Appendicitis und Peritonitis. Ref.: Zentralbl. f. Chr. 1922 ,S. 1836.

Hevitt: The value of the leucocyte count in acute sorgical deseases (Annals of Surgery 1911 December). Ref.: Zentralbl. f. Chir. 1912, S. 292.

Holler, Gottfried: Über Wesen und Ursache der Leukocytose (2. med. Klinik Wien). Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. 35, Nr. 22, S. 479—499, 1922. Ref.: Zentralbl. f. d. ges. innere Medizin, 1922—23, S. 452.

Hoßli: Leukozytose bei Intraperitonealblutungen (Mitt. aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir. Bd. 27, Heft 4). Ref. Zentralbl. f. Chir. 1914, S. 154.

Jolly, J.: Et Th. Saragea: Sur la leucopénie du choc thermique (Laborat. de histol. école des hautes-études, coll. de France, Paris(. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, Nr. 4, S. 261—62, 1923. Ref.: Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. 1923, S. 547.

Kastuma, Nawago: (Osaka) Du leucocytosis producet by the injection of the indian ink immulsion (Japan, med. world Bd. II, Nr. 7, 1922, 15. April). Ref.: Zentralbl. f. Chir: 1923, S. 1482.

Kin-Li-Pin: Influance de la perisympathectomie des vaisseaux se rendant au foie sur la pression arterielle et le nombre des leucocytes (Labor. de physiol. fac. des sciences, Lyon) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, Nr. 22 S. 163—64. 1922. Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. 1922/23, S. 452:

Kmietowicz, F.: et W. Koskowski: La leucopénie et les organes périphériques (Laborat. de pharmacol. univ. Lwow) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 90, Nr. 17 S. 1357—59. 1924. Ref. Zentralbl. f. d. ges. innere Medizin. S. 813, Bd. 37—38.

Kobrymer, A.: Über den physiologischen Verlauf der Leukozytose beim Menschen. (In der Abteilung der Universitätsklinik Rostow a. D. und innere Abteilung Sspital starosakonnych, Warschau. Dt. med. Wochenschr. Jg. 50. Nr. 36: S. 1218/19. 1924. Ref.: Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. 1925, S. 75.

Kostlivy: Über das Wesen und die klinische Bedeutung der entzündlichen Leukozytosen (Mitt. aus den Grenzgebieten f. Med. u. Chir Bd. 18, H. 4). Ref.: Zentralbl. f. Chir. 1908, S. 1041.

Kühn: Zur diagnostischen Bedeutung der Leukozytenwerte bei Ty. Abd. u. Chir. Erkrankungen. Langenbecks Archiv, Bd. LXIX. Heft 1 und 2. Ref.: Zentralbl. f. Chir. 1903. S. 361.

Lagriffoul: La formule leucocytaire de la rougeole et de la rubeole (Arch. de med. experim. etc.) 1906, P. 818. Ref. Zbl. f. d. ges. inn. Med. 1907. S. 831.

Liebenstein, A. Frhr. v.: Über die Veränderungen der Leukozytenzahlen unter verschiedenen Versuchsbedingungen. (Med. Poliklin. Univ. Freiburg i. Br.) Klin. Wochenschr. Jg. 3, Nr. 33, S. 1482—83. Ref.: Z. f. d. ges. inn. Med. 1924/25, S. 305.

Lindemann, Paul: (Hildesheim): Die Leukozytenkunde in der Kriegschirurgie. Ref. Zbl. f. Chir. 1917, S. 210.

Lode, W.: Leukopenie und Typhus. Virch. Arch. f. path. Anat. und Physiol. Bd. 232, S. 455—58. 1921. Ref. Zbl. f. d. ges. inn. Med. 1921/22, S. 159.

Martel: Des moyens de reconnaitre le repoidissement reèl dans appendicite aigue Soc. de chir. séance du 25. Febr. 1926 (Ref.: Gaz. des hopitaux 19. Jg. Nr. 21, 1926). Ref.: Z. f. Chir. 1926, S. 2378.

Martynow, A. W.: Blutveränderungen in der postoperativen Periode (Russkaja klinika Bd. 1, Heft 4; S. 504) 1924. Ref.: Z. f. Chir. S. 1280.

Michailow, F.: Die Schwankungen der Leukozytenzahl und Leukozytenformel im peripherischen Blut des Menschen und die Verdauungsleukozytose. (Staatl. Instit. für Tuberkuloseforschung Krsanodar) Folia haematol. Bd. 32, S. 196—200. 1926. Ref.: R. f. d. ges. inn. Med. 1927, S. 242.

Müller, Ernst, Friedr. und *Rose Hölscher:* Über die Beziehungen der Haut und des autonomen Nervensystems zum qualitativen Blutbild. (2. Beitr. z. biol. Bedeutung der Haut. med. Univ: Poliklinik, Hamburg, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, Heft 4—6, S. 478—95. 1923. Ref.: Z. f. d. ges. inn. Med. 1924, S. 310.

Die funktionelle Unterbrechung der physiol. Reizleitung zwischen Haut und Blutbahn, durch pharmakodynamische Substanzen. 3. Beitrag zur biolo. Bedeutung der Haut (Med. Univ. Poliklin. Hamburg). Ztschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 41, Heft 1—3, S. 325—41. 1924. Ref.: Z. f. d. ges. inn. Med, 1925, S. 91.

Müller, E. F. und *William Petersen:* Die Bedeutung der physiologischen Schwankungen in den peripheren Leukozythenzahlen (Dep. of exp. med. Univ. of Illinois coll. of med. Chicago). Klin. Wochenschr. Jg. 5, Nr. 4, S. 137). 1926. Ref.: Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. 1926, S. 240.

Musser (Philadelphia): The leucocytosis after haemorrhages (Amer. Journ. of the med. scienses vol. C. LXII Nr. 1, 1921. Juli. Ref.: Zentralbl. f. Chir. 1922, S. 196.

Petzetakis, M.: Modifications leukozytaires (Lyon) chir. 1919, Bd. 16, S. 255.

Schilowzew, S. P.: M. N. Kuschewaja: Die klinische Bedeutung der leukozytären Kurve und die Formel von Arneth und ihre Modifikation bei chir. Erkrankungen. Chir. prop. Klin. der Univ. in Saratow (Novy chir. Archiv 1925, Nr. 27, S. 343—55 (Russisch). Ref.: Z. f. Chir. 1926, S. 70.

Schmidt, Wilhelm: Über den Wert der Leukozytenzählung bei Appendicitis (Mitteil. aus den Grenzgeb. der Med. und Chir. Bd. 23, Heft 5). Ref.: Z. f. Chir. 1912, S. 486.

Shaw, A. F.: Bernard: The influence of the Vasomotor state of the periphere blood wessers on the leucocytie content of the blood (Dep. of pathol. Univ. of durkham coll. of med. Newcastle apon Tyne) Journ. of pathol. a bacteriol. Bd. 29, Nr. 4, S. 389—98; 1926. Ref.: Z. f. d. ges. inn: Med. 1927; S. 769.

Siebner, M.: Weitere Erfahrungen über das weiße Blutbild bei chir. Erkrankungen. Chir. Abt. des Marienhosp. in Stuttgart. Ref.: Dt. Ztschr. f. Chir. Bd. 108, S. 318.

Sonnenburg, (Grawitz Franz): Die diagn. und progn. Bedeutung der entzündl. Leukozytose. Ref. z. f. Chir. S. 933.

— Zentralbl. z. f. Chir. 1905, S. 1277.

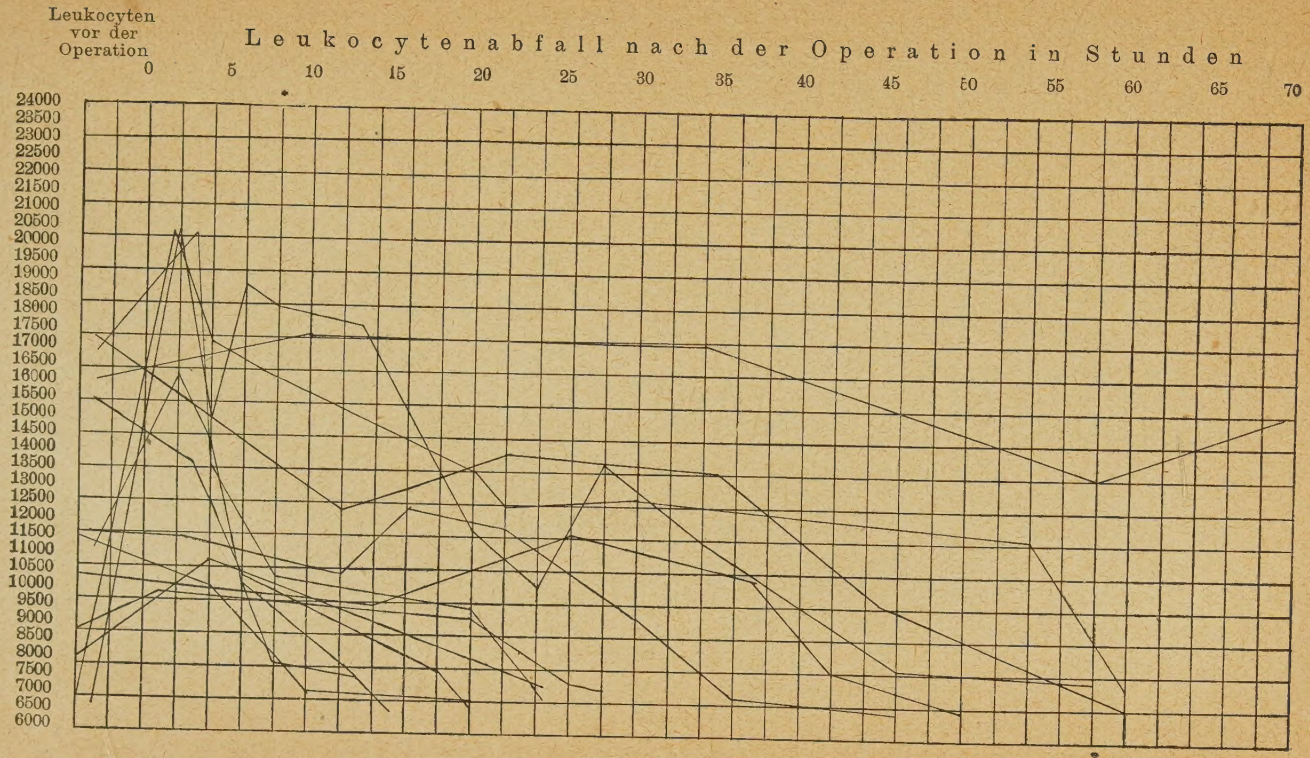
Sorkin, A.: Die Rolle und die Bedeutung der leukozytären Formel bei chir. Krankheiten. Aus der 2. chir. Klin. der Univ. Jekatarinoslaw. Ref.: Z. f. Chir. 1926, 336.

Stahl, Otto: Über die postoperative Leukozytose. (Chir. Univ. Klin. Charité Berlin). Dt. med. Woch. Jg. 47, Nr. 51, S. 50/51. 1921. Ref.: Z. f. d. ges. inn. Med. 1922, S. 155.

Unger, (Berlin): Neue Untersuchungen über Leukozytose bei Entzündungen. Ref.: Z. f. Chir. 1921, S. 738.

van Dyun: Influence of the leucocyte count in the decision for or against operation (Buffalo med. journ. 1904, Jan.) Ref.: Z. f. Chir. 1904, S. 207.

Wassermann, M.: Ein weiterer Beitrag zur diagnostischen Bedeutung der Leukozytose bei Appendicitis. (Langenb. Archiv Bd. LXIX, Heft 1 und 2. Ref.: Z. f. Chir. 1903, S. 360.


Leukocyten vor der Operation
Leukocytenabfall nach der Operation in Stunden
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
24000
23500
23000
22500
22000
21500
21000
20500
20000
19500
19000
18500
18000
17500
17000
16500
16000
15500
15000
14500
14000
13500
13000
12500
12000
11500
11000
10500
10000
9500
9000
8500
8000
7500
7000
6500
6000

Lebenslauf.

Am 31. 5. 98 wurde ich in Waldof, Krs. Werro, in Livland geboren. Meinen Unterricht erhielt ich im Progymnasium des „Deutschen Vereins“ in Werro, im Landesgymnasium „Birkenruh“ und zuletzt im Deutschen Privatgymnasium zu Dorpat; bei letzterer Anstalt erwarb ich im Herbst 1919 das Reifezeugnis. Unmittelbar darauf reiste ich meinen nach Pommern geflüchteten Eltern nach und hielt mich seit 1920 studienhalber in Greifswald auf. Anfänglich wurde ich, da mein Reifezeugnis nicht anerkannt wurde, nur als Hörer zugelassen. Im Sommer 1923 erfolgte die Anerkennung dieses Reifezeugnisses, im Februar 1924 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Im Jahre 1926 erwarb ich die preußische Staatszugehörigkeit. Im Herbst desselben Jahres legte ich mein medizinisches Staatsexamen ab. Meine ganze Studienzeit und auch das Praktikantenjahr brachte ich in Greifswald zu. Im Mai 1928 wurde ich approbiert.

An dieser Stelle erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat *Pels Leusden* für die mir in seiner Klinik gestatteten Untersuchungen und Herrn Dr. *Buzello* für sein freundliches Interesse und seine unterstützenden Ratschläge zu danken.